

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-007414

(43)Date of publication of application : 14.01.1982

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
// A61F 13/02
A61L 15/06

(21)Application number : 55-080664

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 14.06.1980

(72)Inventor : OTSUKA SABURO

ITO YUSUKE

HORIUCHI TETSUO

(54) PREPARATION OF PLASTER

(57)Abstract:

PURPOSE: A plaster having improved releasing properties of a drug to the surface of the body obtained by spraying or coating thinly the surface of a pressure-sensitive adhesive layer formed on a substrate with a drug-containing polymerizable solution, followed by irradiating it with ionizing radiation or ultraviolet rays.

CONSTITUTION: A pressure-sensitive adhesive layer is formed on a substrate, e.g., plastic film, etc. by a well-known method, to give the surface of the pressure-sensitive adhesive layer, which is sprayed or coated thinly with a polymerizable monomer solution comprising a drug to be transferred or absorbed into the surface of the body and optionally an auxiliary to release the drug. The prepared layers are irradiated with ionizing radiation or ultraviolet rays to form discontinuously or partially drug-containing thin films on the surface of the pressure-sensitive adhesive layer which is chemically strongly integrated with the thin films. The plaster thus obtained has no problem in handling caused by falling off, etc. and has good releasing properties of drug to the surface of the body, it is useful for administering the medicine to the affected part of the body and the circulatory system.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-7414

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/70
A 61 F 13/02
A 61 L 15/06

識別記号
庁内整理番号
7057-4C
6617-4C
6617-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)1月14日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 貼付剤の製造法

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑮ 特 願 昭55-80664

⑯ 発 明 者 堀内哲夫

⑰ 出 願 昭55(1980)6月14日

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑱ 発 明 者 大塚三郎

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑲ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

⑳ 発 明 者 伊藤祐輔

㉑ 代 理 人 弁理士 杉垣元邦夫

明 細 書

1. 発明の名称

貼付剤の製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 支持体上に設けられた粘着剤層の表面に薬剤を含ませた重合性モノマー液を噴霧ないし薄塗りした後、電離性放射線または紫外線を照射することを特徴とする貼付剤の製造法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は身体の疾患部の治療ないし循環系へ薬を投与するために身体に直接貼り付ける貼付剤の製造法に関する。

従来、この種の貼付剤としてプラスチックフィルムなどの支持体上に薬剤を溶解させた粘着剤層を設けたものが知られているが、薬剤が粘着剤層内部に取り込まれている結果として身体面に対する薬剤の放出性に劣り、ために充分な薬効を期待できない場合があった。

この発明は主として上記欠点を解消せんとするもので、以下図面を参考にして説明する。

第1図および第2図はこの発明法により製造された貼付剤の一例を示したものであつて、1は各種プラスチックフィルム、金属とプラスチックとの積層フィルムなどの支持体、2はこの支持体1上に塗着法ないし転着法などの公知の方法で設けられた天然ゴム系、合成ゴム系、ステレン-イソブレン-ステレンブロックポリマー系、ポリアクリル酸エステル系、ポリイソブチレン系、シリコン樹脂系、ポリビニルエーテル系などの軟々のタイプの粘着剤層、3は上記の粘着剤層2の表面に不連続状に形成された薬剤含有の薄膜であつて、粘着剤層2と化学的強固に一体化されている。

この発明において上記の薄膜3は薬剤と要すればこの薬剤の放出を促進する放出補助物質を含ませた重合性モノマー液を粘着剤層2の表面に噴霧ないし薄塗りし、次いで電離性放射線または紫外線を照射することにより形成される。すなわち噴霧ないし薄塗りされた重合性モノマー液は電離性放射線または紫外線の照射によつて重合架橋して薄膜化する一方、粘着剤層を構成するポリマーと

の間で機械結合を生じて化学的結合に一体化され、この薄膜内部に薬剤ないし放出補助物質が密に保持される。

薄膜3の形成に用いられる重合性モノマー液としては電離放射線または紫外線によつて重合架橋しうるものであつて薬剤ないし放出補助物質を溶解ないし均一に分散できるものであればよい。これにはイソボニルアクリレート、メチルメタアクリレート、ヒドロキシエチルメタアクリレートの如き疎水化したときにそれ自体粘着性を實質的に示さないものと、アクリル酸アルキルエステルやビニル系モノマーの如き疎水化したときに粘着性を示すものとが含まれる。両者は必要に応じて併用される。

上記の重合性モノマー液に含ませる薬剤は身体面に移動ないし吸収させることができるものであり、たとえばコルチコステロイド類、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗菌性物質、抗真菌剤、鎮痛消炎剤、角質軟化剤、ビタミン類、けいれん止めなど、また全身性薬としての降圧剤、抗生物質、中枢神

経作用剤、血管拡張剤、鎮けい剤、鎮静剤、性ホルモン剤、抗糖尿病剤などがある。これら薬剤はその種類に応じて目的とする治療ないし投与効果を得るための適量が選択される。

コルチコステロイド類としては酢酸プレズニゾン、プレズニゾン、酢酸ヒドロコルチド、ヒドロコルチド、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、バタメサゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド、フルオシノニドなどが挙げられる。麻酔剤としてはベンソカイン、リドカイン、アミノ安息香酸エチルなどが、抗ヒスタミン剤としては塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソサイベンジル、ジフェニールイミダゾールなどが、抗菌性物質としては塩化ベンザルコニウム、ユトロフラゾンなどが、抗真菌剤としてはナイスタチン、ウンデシレン酸などが、鎮痛消炎剤としてはインドメタシン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、サリチル酸アミド、サリチル酸ナトリウムなどが、それぞれ挙げられる。

また角質軟化剤、ビタミンAおよびけいれん止

めとしてサリチル酸、ビタミンA、アトロピン、メススコポールアミンプロマイドなどを挙げることができる。さらに合身性薬としてのレセルピン、クロニジンなどの降圧剤、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、セファレキシン、テトラサイクリン、ネオマイシン⁸硫酸塩、オキソテトラサイクリン、ペニシリンなどの抗生物質、バルビシレート、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロルプロマジンなどの中枢神経作用剤、ニトログリセリン、イソソルバイトジナイトレートなどの血管拡張剤などが挙げられる。

また上記の薬剤とともに使用できる放出補助物質は単純には身体面に對する薬剤の放出を促進するものと定義することができるが、これには薄膜内での薬剤の溶解性や拡散性を良くする機能を有するもの、また角質の保水能、角質軟化性、角質浸透性(ルーズ化)、浸透助剤や毛孔開孔剤としての働き、皮膚の界面状態を変える機能の如き、経皮吸収性を良くする機能を有するもの、さらに上記の両機能を併有しあるいはこれら機能に加え

て薬剤の薬効をより高くする薬効促進の機能をも有しているものなどが広く包含される。

これら放出補助物質の具体例としては、たとえばジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールの如きグリコール類(主に薬剤溶解性)、オリーブ油、スクアレン、ラノリンなどの油脂類(主に薬剤拡散性)、尿素、アラントインの如き尿素誘導体(主に角質の保水能)、ジメチルデシルホスホキサイド、メチルオクタデシルホスホキサイド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性溶剤(主に角質浸透性)、サリチル酸(主に角質軟化性)、アミノ酸(主に浸透助剤)、ニコチン酸ベンジル(主毛れ開孔剤)、ラウリル硫酸ソーダ(主に皮膚の界面状態を変える機能)、サロコール(経皮吸収性良好な薬剤と併用)などが挙げられる。その他ジイソプロピルアジペート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートの如き可塑剤、流動パラフィン

の如き炭化水素類、各種乳化剤、エトキシ化ステア
アリアルアルコール、グリセリンの高級エステルエ
ーテル、オリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸
エチルなどを挙げることができる。

上記の構成からなる貼付剤によれば粘着剤層2
の表面に形成される薄膜3の内部に薬剤が担持さ
れるためこの薬剤をただ単に粘着剤層2の表面に
付着させるのは異なり薬剤の脱落などに起因した
取扱い上の問題をきたさない一方、上記薄膜3に
薬剤を密に担持させることによつて従来のように
粘着剤層内部に含ませた貼付剤に較べて薬剤の放
出性がよくなつて身体の疾患部ないし循環系へよ
り有効に放出投与できる。また薄膜3は第2図に
示される如く不連続状であり下地の粘着剤層2が
一部外表面に露出する結果、この露出粘着剤層2
によつて身体面へ直接貼り付ける貼付剤としての
機能を果たせることができ、薄膜3自体が粘着性
を示すものであればその粘着性をも利用できる。

なお前記薄膜3の形成に当たり重合性モノマー
液の噴霧ないし塗工量が多くなりすぎると不連続

皮膜から連続皮膜に変わることがあり、この場合に
上記皮膜が粘着特性を全く示さないものであれば
貼り付け使用に支障をきたすおそれがあるから、か
かる場合は重合性モノマー液の噴霧ないし塗工を
層2表面の一部に対してのみ行なうようにするのが
望ましい。第3図はこの方法でつくられた貼付
剤の例であり、貼付剤の中央部にだけ薬剤含有の
薄膜3が設けられている。これによれば両端部の
粘着剤層2によつて身体面に貼り付けることがで
き、中央部に設けられた薬剤含有の薄膜によつて
前述した効果を発揮させることができる。

以上詳述した如く、この発明は支持体上に設け
られた粘着剤層の表面に薬剤を含ませた重合性モ
ノマー液を噴霧ないし塗工した後、電離性放射
線または紫外線を照射することにより、上記粘着
剤層の表面にこの表面と化学的強固に一体化され
た薬剤含有の薄膜を設けるようにしているから、
身体面に対する良好な薬剤放出性が得られ、従来
に較べてより改善された薬効を得ることができる。

以下にこの発明の実施例を記載してより具体的

に説明する。なお以下において部および多とある
はそれぞれ重量部および重量多を意味するものと
する。

実施例1

100μ厚のエチレン-酢酸ビニル共重合体(酢酸ビニル含量28重量%)のシート上に、2-エチルヘキシルアクリレート4部とアクリル酸4部との共重合体からなる粘着剤層を50μ厚みに形成し、この粘着剤層上にインボニルアクリレート1部にアキナメタゾンに1部溶解させた重合性モノマー液を薬剤量が10mg/cm²となるように塗布した後、電離性放射線を真空ガス雰囲気中3Mrad照射して、この発明の貼付剤とした。

実施例2

15μ厚のポリエステルシート上に、ステレン-イソブレン-ステレンブロックポリマー100部とロジンエステル100部とオリーブ油30部とポリブテンM V-300;10部とからなる粘着剤層を100μ厚に形成し、この粘着剤層上に2-エチルヘキシルアクリレート2部およびエタ

ノール1部にインドメタゾンを1部溶解させた重合性モノマー液を薬剤量が50mg/cm²となるように塗布した後、電離性放射線を真空ガス雰囲気中4Mrad照射して、この発明の貼付剤とした。

上記実施例1,2の貼付剤の特性を調べた結果は、次の表に示されるとおりであつた。なお表中、比較例1,2とはそれぞれ実施例1,2において各薬剤(使用量は実施例1,2と同じ)を粘着剤層内部に含ませた場合の結果である。また有効血中濃度とカラゲニン浮腫抑制率は次の方法で測定し判定したものである。

<有効血中濃度>

各貼付剤から4cm×4cmの試験片を作成し、これをカニタイザル腎部脱毛位に貼りつけ、毎に有効性をみるために15分後に摘より採血(2μl)し、この血液中の薬剤量をガスクロマトグラフィにより定量した。一万市販軟膏剤を両側腎部位に塗布したときの2時間後の血中濃度を調べ、前記定量値を上記濃度と対比して同等以上の場合を良、以下の場合を不良とした。

＜カラゲニン足浮腫抑制率＞

体重170～200gのラットを1群6匹として使用し、ラット右後肢容積を測定した後、右後肢足趾に試験片(1×2cm)を貼り付け、2時間後に試験片を取り除き、同部位に1%カラゲニン生理食塩液を0.05ml皮下に注射した。カラゲニン注射8時間後に右後肢容積を再び測定し、試験片貼り付け前の右後肢容積との差を足浮腫容積とした。この足浮腫容積につきコントロール群および試験片貼り付け群のそれぞれ平均足浮腫容積 V_c 、 V_i を求め、次の式にしたがって足浮腫抑制率(%)を算出した。

$$\text{足浮腫抑制率(\%)} = \frac{V_c - V_i}{V_c} \times 100$$

	有効血中濃度	足浮腫抑制率(%)
実施例1	良	43
比較例1	不良	15
実施例2	良	35
比較例2	不良	10

上表から明らかなように、この発明の貼付剤によれば薬剤の放出性にすぐれているため、十分に満足できる薬効が得られていることが判る。

4. 図面の簡単な説明

第1図はこの発明の貼付剤の一例を示す断面図、第2図は第1図のII部分の拡大図、第3図はこの発明の貼付剤の他の例を示す断面図である。

1…支持体、2…粘着剤層、3…薬剤層。

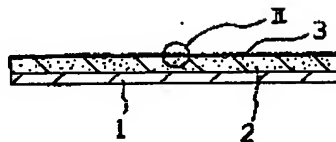
特許出願人

日東電気工業株式会社

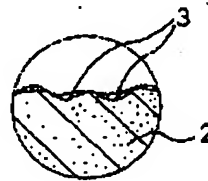
代理人 弁護士

坂 恒 元 邦 夫

第 1 図



第 2 図



第 3 図

